

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

160
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René, Jean MULLER

Né le 24 Juin 1921, à Looz (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le 4 mars 1952

**LE DIMETHYL-ETHER
DE LA CHLORO-METHYL-BEBEERINE
- CURARISANT NATUREL -
EN THERAPEUTIQUE**

Président : M. HAZARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MULLER.**

Prénoms : **René, Jean.**

Date de soutenance : 4 mars 1952.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

MULLER (René, Jean). — Le diméthyl-éther de la chlorométhyl-bébéérine, curarisant naturel, en thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, XII-62 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

MULLER (René, Jean). — Le diméthyl-éther de la chlorométhyl-bébéérine, curarisant naturel, en thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, XII-62 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

MULLER (René, Jean). — Le diméthyl-éther de la chlorométhyl-bébéérine, curarisant naturel, en thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, XII-62 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

MULLER (René, Jean). — Le diméthyl-éther de la chlorométhyl-bébéérine, curarisant naturel, en thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, XII-62 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René, Jean MULLER

Né le 24 Juin 1921, à Lodz (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le 4 mars 1952

**LE DIMETHYL-ETHER
DE LA CHLORO-METHYL-BEBEERINE
- CURARISANT NATUREL -
EN THERAPEUTIQUE**

Président : M. HAZARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

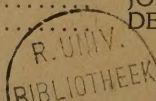
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	OLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
	CADENAT (F.)
	MONDOR (H.)
	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	BENARD (H.)
Cliniques médicales	LAROCHE (G.)
	MOREAU (R.)
	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.)
	LEVY-SOLAL (E.)
	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Génétique	LAMY (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)



MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie . . .	{	CORDIER (J.-C.)
		Pr. s. ch.
		DEBEYRE (J.)
Anatomie pathologique	{	DELMAS (A.)
		Mlle GAUTHIER-
		VILLARS (P.)
Bactériologie . .	{	Pr. s. ch.
		BUSSER (F.)
		FASQUELLE (R.)
Biologie médicale	{	NEVOT (A.)
		BOURLIERE (F.)
		ETTORI (J.)
Chimie médicale.	{	Pr. s. ch.
		JAYLE (M.-F.)
		Pr. s. ch.
Dermato-syphiligraphie	{	SCHAPIRA (G.)
		DEGOS (R.)
		BULLIARD (H.)
Histologie . . .	{	Pr. s. ch.
		COIJARD (R.)
		DESCLAUX (P.)
Hydrologie . . .	{	DEBRAY (C.)
Hygiène	{	BOYER (J.)
		DEPARIS (M.)
		DEROBERT (L.)
Médecine légale	{	GAULTIER (J.)
		N...
		NEUROLOGIE . . .
Neurochirurgie .	{	SEZÉ (S. DE)
		GRASSET (J.)
		LEPAGE (F.)
Obstétrique . . .	{	MAYER (M.)
		MERGER (R.)
		RAVINA (J.)
Ophtalmologie . .	{	VARANGOT (J.)
		OFFRET (G.)
		DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie	{	HALPHEN (E.)
		Pr. s. ch.
		MADURO (R.)
Parasitologie . .	{	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff . .	{	CHABAUD
Pathologie chirurgicale . .	{	ABOULKER (P.)
		BAUMANN (J.)
		GOSSET (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale . .	{	HUGUIER (J.)
		LAURENCE (G.)
		LEGER (L.)
Pathologie expérimentale .	{	OLIVIER (Cl.)
		PADOVANI (P.)
		POILLEUX (M.)
Pathologie médicale . . .	{	ROUX (M.)
		RUDLER (J.-C.)
		VERNE (J.-M.)
Pathologie médicale . . .	{	MERKLEN (P.)
		BERNARD (J.)
		BOUDIN (G.)
Pathologie médicale . . .	{	CASTAIGNE (P.)
		CONTE (M.)
		DECOURT (J.)
Pathologie médicale . . .	{	DOMART (A.)
		DREYFUS (G.)
		FAUVERT (R.)
Pathologie médicale . . .	{	HAMBURGER (J.)
		KOURILSKY (R.)
		MAURIC (G.)
Pathologie médicale . . .	{	MILLIEZ (P.)
		PERRAULT (M.)
		RAMBERT (P.)
Pathologie médicale . . .	{	THIEFFRY (St.)
		TURIAF (J.)
Pédiatrie	{	LAPLANE (R.)
		MARIE (J.)
		LEVY (Mlle J.)
Pharmacologie . . .	{	Pr. s. ch.
		CHEYMOL (J.-H.)
		BARGETON (D.)
Physiologie . . .	{	PARROT (J.-L.)
		DOGNON (A.)
		Pr. s. ch.
Physique médicale . . .	{	DJOURNO (A.)
		GOUGEROT (L.)
		Pr. s. ch.
Psychiatrie	{	BARUK (H.)
		Psychiatrie infantile . . .
		MICHAUX (L.)
Stomatologie . . .	{	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique . . .
		PERRAULT (M.) chargé d'enseign.
Urologie	{	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.) LENEGRE (J.)	Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.) ECALLE (G.) LACOMME (M.)
		Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique O.R.L.	
		Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HAZARD

Professeur de la Chaire de Pharmacologie à la Faculté de Paris
Pharmacien en Chef de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. IWENICKI

Qui nous a suggéré l'idée de ce travail et nous a aidé de ses conseils.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LANGER

Qui, si aimablement, a mis à notre disposition ses précieux documents.

Avec mes remerciements et l'expression de mes respectueux sentiments.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. KERN

Diplômé d'Anesthésie du *Royal College of Surgeons* (Londres)
Assistant en Anesthésie-Réanimation des Hôpitaux de Paris

*Qui a bien voulu nous accueillir dans
son service et nous aider de ses conseils.*

*Avec mes remerciements les plus sin-
cères.*

A MADAME LE DOCTEUR BOUCHAUD-TOURNIER

*En remerciement pour l'accueil si déli-
cat qu'elle a bien voulu nous réserver et
les conseils éclairés dont elle nous a fait
bénéficier.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROTHSTEIN
Chef des Services Techniques des Laboratoires Roussel

A qui je dois de précieux renseignements.

Avec mes remerciements les plus respectueux.

INTRODUCTION

A son origine, l'anesthésie visait essentiellement à soulager la douleur engendrée par l'acte opératoire. La question de supprimer la souffrance physique fut, depuis des siècles, une de celles qui ont le plus passionné non seulement les malades et le grand public, mais également les médecins et les chirurgiens.

Mais on s'aperçut vite qu'avec la disparition de la douleur l'anesthésie amène aussi un relâchement musculaire, une atténuation des contractions intempestives.

Aujourd'hui, la question de l'insensibilisation ne pose plus de problème; mais si l'analgésie (la perte de la sensation douloureuse) et l'anesthésie (la perte de la conscience) sont des effets faciles à atteindre — avec une dose relativement faible d'anesthésique, le relâchement musculaire par contre ne survient qu'après administration de doses considérables du toxique. Comme tous les produits actuellement employés sont plus ou moins nocifs, il convient d'administrer aux malades des doses d'anesthésique aussi faibles que possible.

Il restait donc à trouver un agent sûr, peu toxique, spécifique de la résolution musculaire. Et c'est alors que des chercheurs ont repris l'étude du CURARE, qui ne fut pendant des siècles qu'un simple objet de curiosité. Depuis une dizaine d'années, les anesthésistes emploient ce produit en anesthésie générale avec d'excellents résultats. Dépasant ses indications chirurgicales, les produits curarisants ont été expérimentés en obstétrique et même dans certaines indications médicales.

Nous employons le pluriel — *les curarisants* — car, étant donné leur origine, il faut distinguer deux grands groupes de substances :

1° les curares naturels;

2° les curarisants de synthèse.

L'objet de cette thèse sera d'exposer quelques effets pharmacologiques et cliniques d'un nouveau curare naturel, extrait de la plante brésilienne *Chondodendron platyphyllum*, transformé ensuite chimiquement en un dérivé méthylé :

le diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bebeerine

Avant d'aborder l'étude de ce produit, nous croyons devoir rappeler la curieuse histoire des curares, leur action pharmacophysiologique, leur constitution chimique et leurs indications en chirurgie, en obstétrique et en médecine.

HISTORIQUE

Le mot « curare » est une déformation phonétique de différents termes indiens de l'Amérique du Sud et qui signifient « liquide pour tuer les oiseaux ». Ce sont des extraits d'origine végétale — mais certains voyageurs racontent que les Indiens y ajoutaient parfois des produits animaux, comme des peaux de serpents et de crapauds, des crochets de serpents, etc. — Ces préparations — essentiellement végétales — toujours très complexes, ont été utilisées depuis des temps très anciens comme poison de flèches par les tribus indiennes de l'Amérique du Sud.

Les Espagnols, au cours de leurs conquêtes, firent connaissance — à leurs dépens — avec ces flèches curarisées. Les premiers échantillons de ce poison furent rapportés en Europe par RALEIGH, explorateur anglais. C'est l'astronome LA CONDAMINE qui rapporta du curare en France (en 1745) ; cet auteur nota que « le poison des flèches » était capable de garder sa toxicité pendant des mois. Depuis, peu de drogues ont suscité autant la curiosité des explorateurs et des savants.

En 1811, BRODIE réussit à prouver que la mort des sujets intoxiqués était due à une paralysie respiratoire et que la respiration artificielle prolongée pouvait maintenir en vie des oiseaux curarisés. Au début du siècle passé, on commence également à s'intéresser aux propriétés anti-convulsivantes et antispasmodiques du curare. On suggère par exemple son emploi dans le tétanos. Il faut pourtant attendre la seconde moitié du XIX^e siècle pour qu'apparaissent les premiers travaux systématiques et les premiers essais thérapeutiques corrects sur les êtres vivants. Les expériences méthodiques de Claude BERNARD

avaient montré que chez l'animal curarisé les muscles restaient excitables directement, les nerfs n'étaient pas touchés non plus, et pourtant l'excitation du nerf moteur n'était pas suivie de la contraction musculaire habituelle ! Le célèbre physiologiste français note en outre que la drogue n'est point sans action sur le système nerveux végétatif. Avec son intuition géniale, Claude BERNARD pose la question de l'utilisation du curare en thérapeutique humaine. « Ne pourrait-on pas « faire de cette substance un médicament qui serait indiqué « là où il serait utile de diminuer l'action des nerfs moteurs, « par exemple dans les affections convulsives ? »

Les travaux de Claude BERNARD donnent une nouvelle impulsion aux recherches. VULPIAN, CHASSAIGNAC, Adolphe RICHARD et autres font des observations sur le tétanos; BENE-DICT, VOISIN, sur l'épilepsie, sur la chorée et sur la rage.

Mais cette drogue fut vite abandonnée en raison de sa toxicité, de sa composition instable et de son activité imprévisible. Ceci tenait à ce que les recherches furent effectuées avec des produits impurs et inconstants. On ne posséda longtemps qu'un mélange d'alcaloïdes divers, dont on ignorait souvent l'origine et dont on ignorait toujours la composition.

En effet, les produits bruts, importés d'Amérique du Sud, se présentent sous forme d'extraits résinoïdes, noirâtres ou brun-rougeâtres, devenant solides avec le temps, d'une saveur amère, contenus dans des récipients variables, d'où provient employée pendant longtemps une classification bizarre et peu scientifique :

- curares-en-tubes:
- curares-en-pots;
- curares-en-calebasses.

Pour les curares-en-tubes, l'extract a été conservé dans des entre-nœuds de bambou; les curares-en-pots se trouvent dans de petits pots de terre cuite; la dernière variété enfin est coulée dans des récipients en forme de bouteille.

Les *curares-en-tubes*, relativement les mieux connus depuis les travaux de BOEHM (1895-1897), contiennent un alcaloïde très actif, la tubocurarine (sous forme de l'isomère dextrogyre),

qui possède deux fonctions ammonium quaternaire. A côté de cette d-tubocurarine, ces curares contiennent de nombreuses bases tertiaires, presque inactives, mais susceptibles de devenir curarisantes par méthylation. D'autre part, on trouve dans les curares-en-pots des alcaloïdes complètement dépourvus d'action.

Les *curares-en-pots*, autre variété des curares « classiques », sont de moins en moins utilisés, car on n'a pas réussi à en isoler des bases quaternaires, mais uniquement des alcaloïdes peu actifs.

Les *curares-en-calebasses*, dernière principale variété du produit brut, sont moins bien analysés; ils seraient cependant très toxiques.

Toutes les variétés du curare naturel sont préparées par les tribus indiennes des bassins de l'Amazonie et de l'Orénoque, suivant des formules secrètes; leur préparation varie suivant la tribu et le lieu. Ajoutons que devant l'engouement des visages blancs pour ces poisons, les Indiens préparent parfois de faux curares, dépourvus d'action, et nous comprendrons que les recherches et les travaux des anciens physiologistes ne pouvaient aboutir à un résultat satisfaisant.

Ce n'est qu'en 1935 que KING parvient enfin à isoler — à partir d'un tubocurare — un corps chimique bien identifié, qu'il nomme : *d-tubocurarine*.

D'est l'isomère dextrogyre qui semble doué d'effets myo-résolutifs les plus nets, l'isomère lévogyre étant sensiblement moins actif.

Grâce aux travaux des botanistes américains KRUKOFF et MOLDENCKE, des explorateurs avec Richard C. GILL en tête, des chimistes, des laboratoires SQUIBB de New-York, l'analyse des curares peut enfin faire des progrès remarquables. L'extrait de curare, préparé sous le nom d' « Intocostarin », est pour la première fois employé en 1940, par BEUNET, dans la prévention des traumatismes au cours de la thérapeutique convulsivante.

Au cours des années 1940-1941, GRIFFITH et CULLEN emploient le curare pour la première fois en anesthésie chirurgicale. Les premiers rapports cliniques furent très favorables et suffirent pour constituer une révolution dans le domaine de

l'anesthésiologie. C'est de là que date l'ouverture d'un immense champ d'indications au curare et ceci non seulement en chirurgie, mais également en médecine. Aujourd'hui, les préparations curarisantes sont utilisées sur une échelle de plus en plus large dans tous les pays civilisés.

Comme il fallait s'y attendre, la découverte de la structure chimique du curare naturel et l'épanouissement prodigieux de l'industrie pharmaco-chimique n'ont pas tardé à encourager les recherches synthétiques. Les chimistes, les physiologistes, ainsi que les cliniciens, travaillent actuellement à trouver le produit curarisant idéal.

L'opinion des auteurs sur les produits curarisants est loin d'être unanime; les uns préfèrent les curarisants nés de l'imagination de chimistes; les autres — après avoir essayé ces substances en clinique — donnent la priorité aux préparations naturelles, qui sont grâce aux progrès techniques de mieux en mieux purifiés et titrés.

La question n'est pas définitivement résolue et il nous semble que le choix définitif soit encore prématuré au moment où de nombreux travaux sont en cours.

LE CURARE NATUREL

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES METHODES DE STANDARDISATION BIOLOGIQUE

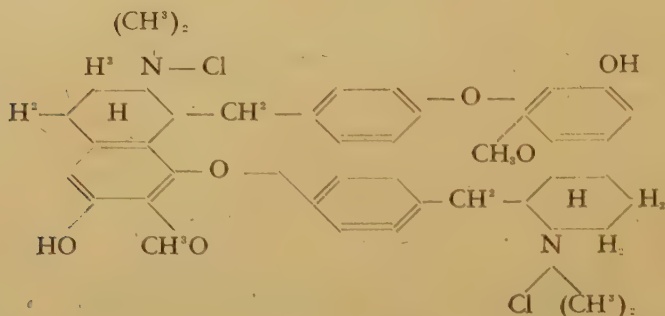
Le curare naturel brut se présente sous forme d'une substance noirâtre ou brunâtre, d'une saveur amère; avec le temps, ces extraits deviennent solides et présentent une cassure brillante. Les Indiens préparent ces poisons à partir de nombreuses plantes : *Strychnos toxifera*, *Strychnos cocoas*, *Strychnos pediculata*, *Chondodendron tomentosum*, etc.; les substances curarisantes se trouvent également dans les racines et les tiges des Ménispermacées (par exemple le *Felitoxicum minutiflorum*).

Les premiers travaux chimiques présentant un certain intérêt sont dus à BOEHM, qui réussit à isoler, en 1896, une base presque inactive tertiaire : la « curine », et ensuite une base quaternaire, à l'azote pentavalent, très active.

Il faut signaler ici que PETCHOLT, dans ses nouveaux travaux, démontre que les bases quaternaires n'existeraient pas préformées, dans les plantes fraîches, mais se développeraient seulement au cours de la préparation des extraits par action de certaines plantes alcalinisantes qui entrent dans la composition des curares naturels.

Comme nous l'avons vu, KING isola en 1935 à partir du « curare-en-tubes » la *d-tubocurarine*, un alcaloïde à fonction ammonium quaternaire, cristallisé sous forme de chlorure.

KING lui attribua la formule suivante : $C^{38}H^{44}O^8N^2Cl^2$. La formule développée n'est pas encore définitivement connue, cependant les chimistes admettent la formule suivante :



La première préparation utilisée en clinique (« Intocostrin ») ne fut pas autre chose qu'un extrait purifié et titré biologiquement du *Chondodendron tomentosum*.

Les tests utilisés pour titrer les curares naturels sont nombreux. On pourrait les résumer en une phrase : essais sur les animaux d'une part, essais sur les organes isolés d'autre part.

Le test le plus utilisé est celui de la chute de la tête du lapin (head-drop method). Il repose sur la suppression du tonus des muscles de la nuque et du cou de cet animal. L'unité — fixée arbitrairement — est la quantité de préparation active qui, en tenant compte du poids, provoque la chute de la tête du lapin. L'avantage de ce test est d'être celui qui se rapproche le plus de l'emploi du curare en thérapeutique humaine, puisqu'il s'arrête à une atonie de la musculature la plus précocement touchée (cou, nuque), atonie d'ailleurs rapidement réversible puisqu'après dix minutes l'animal redevient normal.

Parmi les tests pratiqués sur les organes isolés — tests qui s'éloignent davantage des conditions d'utilisation clinique — nous allons en mentionner uniquement deux :

1° Essai sur le *M. rectus abdominalis* de la grenouille.

Le muscle placé dans du sérum physiologique aéré, on ajoute au bain des doses bien déterminées d'acétylcholine, qui

entraînent aussitôt des contractions. Ces contractions sont enregistrées; puis on introduit le produit curarisant et on observe la diminution des contractions, en comparant toujours avec l'action produite par l'étalon de d-tubocurarine.

2° Test de la préparation nerf phrénique-diaphragme du rat.

On place cette préparation dans du Ringer et on stimule le nerf phrénique; on note la diminution des contractions du muscle diaphragmatique après un contact de trois minutes avec la substance curarisante.

Une première préparation du curare naturel introduite en France est venue d'Angleterre sous le nom de « TUBARINE »; une autre spécialité fut importée des U.S.A. — sous le nom d'« INTOCOSTRIN » (SQUIBB). Elles furent suivies bientôt de très nombreuses spécialités de tubocurarine.

Toutes ces solutions ont une réaction acide; elles précipitent au contact d'une solution alcaline, mais sont susceptibles de se redissoudre dans un excès de la même solution, ce qui rend possible le mélange avec des solutions alcalines — à condition que certaines proportions soient respectées.

Les préparations françaises (et anglaises) sont titrées en milligrammes de d-tubocurarine; les produits américains sont titrés en unités biologiques — ce qui crée une certaine confusion. Il est donc indispensable, avant de se servir d'une spécialité curarisante, d'en déterminer le dosage exact.

ACTION PHARMACODYNAMIQUE

Les expériences de laboratoire et les essais en clinique ne sont, malheureusement, pas comparables. Les recherches portant sur toute une série de substances, dont la composition et l'action diffèrent parfois considérablement l'une de l'autre, donnèrent des résultats souvent variables sinon contradictoires.

Cependant, un certain nombre de faits restent acquis, constituant une base suffisamment solide pour permettre l'utilisation du curare en thérapeutique humaine. Nous envisagerons

uniquement ici l'action physiologique de la d-tubocurarine, principe actif des curares naturels.

Le curare pris par la bouche se comporte comme un amer. Il est très lentement résorbé, mais n'a aucune action myo-résolutive. Par la peau intacte, il est mal absorbé; cependant MARTINS, ainsi que HUMBOLT, ont décrit une paralysie partielle des doigts chez ceux qui manipulent fréquemment cette drogue.

Injecté par voie intradermique, le curare naturel fait apparaître des papules urticariennes, semblables à celles que l'on observe après injection d'histamine (COMROE). Cette action histaminique du curare sera reprise plus loin.

L'élimination se fait essentiellement par les reins; il semble pourtant qu'une partie du toxique soit décomposée dans le foie. Claude BERNARD a prouvé que le suc gastrique ne détruit guère le curare. Si le curare n'exerce pas d'action après administration par voie orale, c'est que sa résorption intestinale serait trop lente par rapport à l'élimination urinaire. Une heure après injection par voie intraveineuse d'une dose moyenne de d-tubocurarine, le sang ne contient plus de traces de cette substance.

Envisageons maintenant son action sur les divers organes.

1° ACTION SUR LE SYSTÈME MUSCULAIRE.

Les curares sont essentiellement des poisons du muscle strié. Chez l'animal curarisé, le muscle reste excitable directement; mais, bien que les nerfs moteurs ne soient pas touchés non plus, l'excitation de ces nerfs n'est pas suivie de la contraction habituelle.

C'est par conséquent une paralysie passagère. Injectée par voie intraveineuse, la d-tubocurarine commence son action en une à deux minutes; mais la durée de l'atonie musculaire est limitée et ne dépasse guère quarante ou cinquante minutes.

Après une injection intramusculaire, cette action myo-résolutive ne débute qu'après un certain délai (environ trente minutes) et son action est moins nette mais plus prolongée (deux-quatre heures). Cette dernière voie d'administration est — nous le verrons — utilisée en thérapeutique médicale.

Expérimentalement, l'effet du curare sur le muscle strié comporte plusieurs étapes :

Trente secondes environ après le début de l'injection intraveineuse, apparaissent le ptosis, des troubles de l'accommodation, un strabisme avec diplopie — par atteinte des muscles oculaires.

Puis, cette paralysie progresse selon un rythme constant : atteinte des masticateurs, des muscles de la face, des muscles cervicaux; ensuite — vers la deuxième minute — des muscles des membres (en débutant par la racine des membres); vers la troisième minute, ce sont les intercostaux et les abdominaux qui sont paralysés à leur tour; et enfin, en dernier lieu, le diaphragme.

Mais l'action du curare sur le même muscle ne s'établit pas d'emblée; elle passe notamment par trois stades (LAPICQUE) :

a) le premier stade — c'est une *atonie*, décrite par BREMER. « Chez l'animal ayant reçu une petite dose de poison, il y a flaccidité totale contrastant avec la vivacité et la vigueur des réflexes, la régularité de la respiration, la possibilité des mouvements volontaires »;

b) ensuite, il y a un stade de paralysie incomplète (paralysie de VULPIAN). Les mouvements volontaires disparaissent; la contraction indirecte, par excitation électrique des nerfs, persiste;

c) enfin le dernier stade — c'est la paralysie totale de Claude BERNARD; le muscle ne réagit plus à l'excitation des nerfs. C'est la phase de curarisation vraie.

SMITH a effectué sur lui-même une expérience fort intéressante : il a reçu 500 unités de curare en perfusion lente (sans anesthésie), dose très forte, nécessitant évidemment une intubation avec respiration contrôlée. Cette expérience a confirmé la succession classique des paralysies curariques, qui correspond schématiquement à l'évolution d'une myasthénie. Les muscles ne sont donc pas affectés tous en même temps, mais

progressivement. Cette progression est d'autre part étroitement liée à la dose administrée. Une très petite dose n'agit par exemple que sur la musculature de l'œil et de la nuque : le sujet ne parvient pas à soulever sa tête, mais il est capable encore de remuer ses mains et ses pieds. Une dose plus importante affectera les membres, les muscles intercostaux et les muscles du larynx, mais n'arrêtera pas les contractions du diaphragme : la respiration deviendra strictement abdominale. Pour provoquer l'arrêt respiratoire complet par immobilisation de tous les muscles, y compris le diaphragme, il faut injecter une dose relativement élevée du curare. Mais, fait important, le sujet demeure parfaitement conscient et cette paralysie est toujours réversible, à condition naturellement qu'une respiration artificielle soit assurée.

L'ordre dans lequel les divers groupes musculaires regagnent leur état normal est, en général, régulier et s'effectue dans le sens inverse — en débutant par le diaphragme. Après l'expérience, l'aspect du sujet qui a retrouvé sa respiration et ses mouvements spontanés demeure un certain temps très spécial : son visage est inexpressif, sa parole un peu embrouillée, ses paupières tombantes. Les auteurs sont unanimes à constater que les paralysies oculaires sont les dernières à disparaître.

De nombreuses théories ont été élaborées pour expliquer le mécanisme de la paralysie provoquée par les curares. Dans ce modeste travail, il nous est impossible de rentrer dans les détails de cette polémique. Nous nous bornerons seulement à signaler les deux principales théories :

a) La théorie de LAPICQUE, élaborée en 1908-1909 qui, rompant avec le classique « blocage neuro-musculaire » par intoxication de la « plaque motrice » (BRÜCKE), admet que le curare agit en élevant la chronaxie musculaire, tandis que la chronaxie du nerf demeure inchangée. Il s'établit ainsi une différence de chronaxie (hétérochronaxie), l'onde électrique du nerf avec son intensité variable ne pouvant plus éveiller dans le muscle le phénomène électrique indispensable à la contraction musculaire normale.

b) Une autre théorie admet que la transmission de l'influx nerveux s'effectue par la sécrétion d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses. C'est l'acétylcholine qui exercerait une action excitante sur les fibres striées en provoquant leur contraction. Les substances curarisantes auraient, selon cette théorie, une action inhibitrice sur les fibres des muscles qui ne réagiraient plus à l'action excitante du médiateur chimique qui conditionne la transmission neuro-musculaire. Il y aurait donc antagonisme du curare à l'égard de l'acétylcholine.

Récemment, le Docteur KERN, dans une conférence, exprime l'opinion que seule la théorie suivante doit être aujourd'hui admise :

L'influx moteur est susceptible de synthétiser un médiateur chimique au niveau de la plaque motrice. Ce médiateur est l'acétylcholine; c'est lui qui entraîne, du fait de sa présence, la contraction musculaire. Sa durée d'action est cependant très courte ($2/10^{\circ}$ de seconde), car elle est rapidement inhibée par la cholinestérase qui existe au niveau de cette plaque motrice. L'action du curare vise à élever le seuil d'action de l'acétylcholine, d'où le phénomène de relâchement musculaire.

On peut aboutir à un tel résultat d'autre façon, en inhibant, par exemple, l'acétylcholine ou en apportant un facteur à action pro-cholinestérasique. Inversement et théoriquement, pour combattre les effets du curare, dans ces conditions, on peut concevoir une substance anti-cholinestérasique abaissant le seuil d'impressionnabilité de la plaque motrice à l'acétylcholine, c'est le cas de l'ésérine et de la prostigmine.

En pathologie, ces faits trouvent leur confirmation dans des états tels que le syndrome d'Erb-Goldflam (myasthénie), l'intoxication botulinique, dans laquelle le taux de la production d'acétylcholine n'est pas suffisant pour agir sur la plaque motrice et aboutit à un état curariforme.

2° ACTION DU CURARE NATUREL SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

Le curare n'est pas un anesthésique; à doses habituelles, son action sur le système nerveux central est pratiquement nulle.

Nous nous permettons ici de rappeler la célèbre expérience de SMITH, qui s'est fait injecter une dose considérable de d-tubocurarine.

Quelques instants après l'injection, SMITH ne peut plus parler; il entend pourtant normalement et n'éprouve pas d'angoisse particulière.

La respiration contrôlée étant instituée, il éprouve une sensation désagréable de « respiration courte » et il voudrait bien pouvoir respirer une seule fois spontanément, plus profondément. Mais, durant toute l'expérience, SMITH n'a pas cessé d'être parfaitement conscient.

L'encéphalogramme d'un sujet curarisé reste normal.

Si le curare, la d-tubocurarine du moins, n'exerce aucune action sur le système nerveux central, il est plus que probable qu'il agit sur le système nerveux végétatif.

VULPIAN, et plus tard LANGLEY et ANDERSON, ont confirmé que le curare bloque la transmission synaptique ganglionnaire. Le curare supprime l'effet de la stimulation des fibres pré-ganglionnaires sur la pupille (MESA et LUCO). Cependant, le même effet sur les fibres postganglionnaires parasympathiques nécessite l'utilisation de doses plusieurs fois supérieures et le résultat dans ce cas n'est encore que partiel.

Les fibres post-ganglionnaires sympathiques ne sont pas touchées, même avec des doses élevées. Il semble donc que le curare bloque électivement les transmissions synaptiques où l'acétylcholine constitue le médiateur chimique.

3° ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE.

Nous avons vu qu'en 1811, BRODIE réussit à prouver que — si la mort des animaux curarisés est une mort par asphyxie — on peut cependant facilement maintenir ces animaux en vie en effectuant une respiration artificielle suffisamment prolongée.

En effet, la mort survient uniquement par une paralysie des muscles respiratoires; l'effet du poison sur le centre respiratoire est pratiquement nul.

Entre les mains d'un anesthésiste expérimenté, disposant d'une instrumentation moderne pour intubation trachéale et oxygénothérapie, le curare est sans danger.

Si l'action du curare entraîne des modifications de la physiologie respiratoire essentiellement par l'immobilisation des muscles, par contre on note parfois des incidents et même des accidents de l'appareil respiratoire. On a noté par exemple des phénomènes de spasme de la musculature lisse des bronches et du larynx — habituellement précoces, au début de l'injection. Ces accidents entraînent alors une dyspnée avec angoisse, pâleur, cyanose, parfois très impressionnantes, mais qui cèdent rapidement, parfois avec des doses plus importantes de curare.

L'atropine, ainsi que les anti-histaminiques de synthèse, paraissent avoir une action préventive, ce qui a fait admettre l'hypothèse que ces effets indésirables sont dus à une décharge d'histamine.

Le maintien d'un volume suffisant des échanges respiratoires est absolument indispensable au cours de toute curarisation. Ce problème est d'autant plus important qu'une réduction du volume respiratoire chez un malade anesthésié et curarisé peut facilement passer inaperçue et entraîner de graves conséquences.

C'est pourquoi l'emploi du curare nécessite une instrumentation moderne, maniée par un anesthésiste averti.

4° ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE.

Les électrocardiogrammes ainsi que les examens cliniques ont montré que le curare est sans action sur le cœur. Cependant, une légère action hypotensive est souvent observée. Les auteurs admettent que cet effet périphérique est dû à une décharge d'histamine.

Les constantes biologiques du sang, ainsi que le temps de coagulation ne sont guère modifiés. On a toutefois signalé une légère augmentation du saignement de la plaie opératoire (KERN).

5° APPAREIL URO-GÉNITAL.

Bien qu'éliminé par les reins, le curare ne détermine aucune altération du parenchyme rénal et ne modifie point le taux de l'urée dans le sang. Ceci est très important car la présence d'un rein pathologique ne constitue pas une contre-indication à son emploi.

Le curare est doué aussi d'une action sur la fibre lisse.

Le mécanisme de cette dernière n'est pas très clair : s'agirait-il d'une intervention par l'intermédiaire du système nerveux végétatif ? Quoi qu'il en soit, son influence, à doses élevées, sur la musculature utérine est incertaine. Le segment inférieur serait plus sensible à son action. LACOMME et CHAILLOT notent, à côté d'un relâchement manifeste du périnée, une légère augmentation de la fréquence et de la puissance des contractions utérines.

Le curare ne franchit pas la barrière placentaire et n'exerce aucune action toxique sur le fœtus.

6° ACTION SUR L'APPAREIL DIGESTIF.

Administrés *per os*, les curares naturels sont à peu près dénués d'activité. Injectées par voie parentérale, ces substances provoquent une nette augmentation de la sécrétion salivaire; à doses fortes, ils stimulent le péristaltisme intestinal. On a observé, chez le chien tué par le curare, la présence d'une muqueuse hémorragique au niveau du tube digestif.

Ces faits commandent donc une certaine prudence chez les malades présentant un syndrome hémorragique intestinal.

Les curares naturels n'ont pas d'action sur le foie.

7° CURARE ET HISTAMINE.

Plusieurs auteurs ont démontré (LANDMESSER; DRIPPS et COMROE) que les curares naturels possèdent des propriétés histaminoïdes et ont fait un rapprochement entre ces propriétés du curare et celles de la peptone. On aurait même observé de

véritables chocs histaminiques, avec broncho-spasme, hypotension, angoisse, dyspnée, pâleur, etc. (SIVADON).

Les anti-histaminiques de synthèse, ainsi que l'atropine, auraient une action préventive de ces incidents; la prostigmine, antagoniste « classique » des curares, ne joue que pour les effets musculaires.

Pour combattre de tels accidents, Mc INTYRE conseille de combiner l'action de l'atropine (1 mg), de l'éphédrine (5-10 mg) et de l'ésérine (0,7 mg) en solution isotonique injectée lentement par voie intraveineuse. Parallèlement, la respiration artificielle et l'oxygénothérapie seront immédiatement mises en œuvre.

La plupart des anesthésistes pensent que la curarisation en chirurgie aurait une action anti-choc. Cet effet, mal expliqué, pourrait s'exercer par l'action du curare sur les synapses; peut-être les curarisants auraient-ils même des propriétés anti-choc directes ?

N'oublions pas que l'utilisation du curare permet de réaliser une sensible diminution de la dose d'anesthésique. On sait parfaitement que les curares ont une action potentialisatrice envers les anesthésiques, les barbituriques en particulier.

Quel qu'en soit le mécanisme, on note effectivement une nette régression du nombre de chocs post-opératoires chez les malades curarisés (KERN).

APPLICATIONS

En clinique, l'utilisation des curares est à concevoir différemment selon qu'on l'emploie à des fins chirurgicales, médicales ou obstétricales.

APPLICATION EN CHIRURGIE.

On peut dire qu'à l'heure actuelle il n'est point d'intervention importante qui ne soit appelée à bénéficier du curare.

En premier lieu, il faut placer la chirurgie abdominale, surtout les laparotomies hautes.

Les muscles relâchés, la tâche du chirurgien est facilitée lors des manœuvres intrapéritonéales; la masse intestinale n'a plus tendance à faire hernie à travers la plaie opératoire et les viscères peuvent être extériorisés sans aucune difficulté.

Dans la chirurgie des voies biliaires, et lorsqu'on intervient sur la portion haute du tube digestif, on fait pousser la curarisation jusqu'à l'inertie du diaphragme — évidemment avec une respiration contrôlée.

La chirurgie thoraco-pulmonaire doit, sans doute, son remarquable essor à l'introduction du curare. C'est une indication de choix de la curarisation. Dans certains temps opératoires, délicats, exigeant une apnée totale, le curare est d'une importance capitale.

Certaines interventions dans la chirurgie des membres impliquent une résolution musculaire complète : le curare présente un intérêt considérable pour la réduction d'une fracture ou d'une luxation, ainsi que pour les arthroplasties, l'enclouage d'un fémur, etc.

L'action potentialisatrice avec certains anesthésiques (pentothal, par exemple) permet de diminuer la dose du toxique anesthésiant. Des opérations traumatisantes, des interventions sur des sujets âgés, en mauvais état général, des opérations de longue durée, etc. sont effectuées dans de meilleures conditions et avec un moindre risque.

En dehors des interventions décrites, le curare est utilisé avec succès en chirurgie maxillo-faciale; au cours des examens endoscopiques; dans le traitement de certains syndromes spasmodiques d'origine traumatique, la rétraction ischémique de Volkmann, etc.

La curarisation est formellement *contre-indiquée* chez les myasthéniques. Une autre contre-indication, technique cette fois, est l'absence d'un anesthésiste expérimenté et défaut d'un matériel nécessaire à l'insufflation pulmonaire.

APPLICATION EN MÉDECINE.

L'effet du curare a été expérimenté en médecine. BENDA estime que l'on doit rechercher — au cours des applications médicales — selon les circonstances, soit un blocage total, soit un effet partiel, modérateur du muscle strié, soit enfin une action par l'intermédiaire du système nerveux végétatif.

WEST a démontré que de petites concentrations ont un effet spécifique sur le tonus du muscle, sans toutefois le paralyser de façon brutale. On pense que le curare est susceptible, à dose adéquate, de régulariser le fonctionnement d'un muscle en état de contraction pathologique, filtrant en quelque sorte les décharges de fréquence trop élevée (SCHLESINGER). Si donc une dose relativement élevée entraîne un blocage total — d'où paralysie totale des muscles — une dose faible, bien calculée, administrée par voie intramusculaire ne ferait que modérer le tonus de ces muscles.

Le premier effet — blocage total — sera recherché, en thérapeutique médicale, dans les cas de tétanos, d'intoxication par la strychnine, etc. Le curare sera alors administré par injection intraveineuse, en goutte-à-goutte.

Le blocage partiel sera recherché dans les autres indications médicales, où le malade présente une hypertonie musculaire.

Nous avons vu que déjà Claude BERNARD avait préconisé l'emploi du curare pour traiter certaines affections convulsives.

Actuellement, on peut retenir les indications suivantes :

- les paraplégies spasmodiques;
- la sclérose en plaque;
- la maladie de Parkinson;
- la poliomyélite antérieure aiguë;
- certaines arthrites et contractures rhumatismales douloureuses;
- les encéphalopathies infantiles, etc.

Certaines de ces applications n'ont pas encore dépassé le stade expérimental, mais il est probable que l'on parviendra à une action de plus en plus précise.

Dans la convulsivothérapie, la curarisation doit être utilisée comme un moyen d'éviter les traumatismes musculaires et ostéo-articulaires chez les sujets très fortement musclés et chez les patients débilités ou présentant une affection osseuse ; mal de Pott, fractures, décalcification, ostéoporose, etc. On obtient une atténuation considérable des contractions musculaires, sans que l'effet central diencéphalique de ce traitement soit supprimé (DELAY et STÉVENIN).

A doses infra-liminales, on a proposé le curare dans les mégacôlons, les algies du moignon, dans certains spasmes artériels (artérite juvénile) et même dans certaines douleurs épigastriques — comme par exemple l'ulcère gastro-duodénal, les crises solaires, les duodénites, etc.

Les résultats sont inconstants et variables.

APPLICATIONS EN OBSTÉTRIQUE.

Les curares naturels n'ont que peu d'influence sur les contractions utérines; certains auteurs, comme nous l'avons vu, ont noté une légère augmentation de ces contractions. Cependant, un fait est certain : le relâchement du périnée. De nombreuses observations ont prouvé que l'utilisation du curare en

gynécologie et en obstétrique est parfaitement légitime (Mlle BONHEURY). Le relâchement des muscles du périnée implique cependant une vigilance toute particulière pour éviter une sortie trop rapide de la tête de l'enfant. La diminution de la résistance du périnée permet d'éviter les épisiotomies que l'on est fréquemment obligé d'effectuer chez les primipares, et particulièrement chez les primipares âgées. Rappelons que le curare ne traversant guère la barrière placentaire, il n'y a aucun danger pour le fœtus. En effet, de nombreuses observations il ressort que les enfants ne présentent jamais de signes de curarisation et crient immédiatement après la naissance, éventuellement après désobstruction habituelle des voies respiratoires.

Bien que le curare soit d'une innocuité absolue pour l'enfant, il sera cependant réservé uniquement aux accouchements dystociques; il est inutile d'employer les myorésolutifs au cours d'un accouchement normal.

La curarisation est indiquée au cours des opérations gynécologiques ainsi qu'au cours de la césarienne, où l'économie de l'anesthésique présente un intérêt considérable pour le fœtus.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a pratiquement que deux contre-indications :

- 1° la myasthénie;
- 2° l'absence d'une instrumentation pour intubation trachéale et oxygénation.

A propos de la première de ces contre-indications, nous voulons cependant noter que certains auteurs préconisent l'emploi du curare à doses extrêmement faibles pour effectuer des tests destinés à contribuer au diagnostic de cette maladie (DUNDEC).

Chez un sujet normal, cette dose minime n'entraîne aucun symptôme; chez le myasthénique, on observe un ptosis et parfois une aphonie.

ANTIDOTES DU CURARE

A l'heure actuelle, nous ne connaissons pas d'antidote parfait du curare.

Il reste pourtant plusieurs antagonistes de ce toxique, parmi lesquels nous citerons avant tout la PROSTIGMINE (NÉOSTIGMINE).

Il faut l'utiliser à doses élevées — 2 à 4 milligrammes — par voie intraveineuse; il est bon d'ajouter à la même solution 1 milligramme de sulfate d'atropine pour éviter certains effets vagotoniques de la PROSTIGMINE.

Durant la curarisation, il faut avoir à proximité une ampoule de PROSTIGMINE.

La PROSTIGMINE n'étant pas un antidote idéal, il est indispensable de mettre en œuvre une respiration artificielle et une oxygénation par insufflation avec masque, après pose d'un tube de Mayo.

Mc INTYRE a conseillé de mélanger la PROSTIGMINE avec l'atropine et l'éphédrine.

Les auteurs américains proposent le di-isopropyl-fluorophosphate (D.F.P.).

On peut également employer l'ESÉRINE et la STRYCHNINE.

LES CURARISANTS DE SYNTHESE

La découverte de la structure chimique de la d-tubocurarine et le succès de son utilisation en thérapeutique n'ont pas tardé à susciter les recherches synthétiques. Depuis ces dernières années, un grand nombre de « curarisants artificiels » ont fait leur apparition. Cependant, si le nombre des synthèses fut grand, une petite partie seulement se montra digne d'applications thérapeutiques, les autres étant ou trop toxiques, ou doués d'effets secondaires trop marqués.

Il existe pourtant un certain nombre de produits doués de propriétés myo-résolutives, qui sont employés avec succès en clinique.

Mais il convient de préciser que « myo-résolutif » ne signifie pas forcément « curarisant ». On peut observer une résolution musculaire par un mécanisme tout à fait différent : par exemple en agissant sur la moelle ou sur le système nerveux central.

Rares sont les curarisants artificiels que l'on a pu jusqu'à présent utiliser en anesthésie chirurgicale sans inconvénient. Les conditions exigées par les cliniciens sont les suivantes (H.-O.-J. COLLIER) :

- effets musculaires constants, puissants mais rapidement réversibles;
- effets centraux nuls avec les doses habituelles;
- effets locaux irritants nuls;
- faible toxicité;
- compatibilité avec les anesthésiques associés;
- existence d'un antidote;
- stabilité des solutions en température ordinaire;
- prix relativement peu élevé.

Une des conditions essentielles est l'absence d'effets secondaires. D'après BOVET et VIAUD, le critère le plus évident pour apprécier de tels effets est celui qui consiste à administrer à un animal de laboratoire, en respiration contrôlée, une dose du produit curarisant plusieurs fois supérieure à la dose normalement efficace. Un curare véritable sera pratiquement toujours bien toléré par l'animal, même à une dose dix fois supérieure à la dose mortelle. Tous les autres produits ne seront alors que des « pseudo-curares » ; pour ces produits, l'action sur les muscles striés ne sera qu'une des manifestations, parmi d'autres, de leur activité pharmacodynamique.

CHEYMOL et CORTEGGIANI fixent ainsi les conditions d'un produit curarisant utilisable en thérapeutique humaine :

1° agir sur la jonction neuro-musculaire à la façon des curares naturels ;

2° avoir une marge thérapeutique suffisante entre la dose entraînant le relâchement musculaire des membres et de l'abdomen, et la paralysie respiratoire diaphragmatique ;

3° l'arrêt cardiaque par des doses toxiques doit être suffisamment éloigné de l'arrêt respiratoire pour permettre d'instituer la respiration artificielle en cas d'accidents ;

4° ne pas entraîner de réactions secondaires inopportunes trop marquées (hypotension, effets histaminiques, etc.).

Il nous est impossible dans ce modeste travail de décrire les produits curarisants actuellement commercialisés et utilisés en thérapeutique. Ceci dépasserait le cadre de notre thèse.

Les curarisants synthétiques font actuellement l'objet d'études approfondies. De nombreux travaux et démonstrations cliniques seront encore nécessaires pour en acquérir une opinion définitive. A l'instant même où nous écrivons, l'opinion des anesthésistes et des cliniciens est loin d'être unanime. Nous avons cependant l'impression que la vogue initiale des curarisants de synthèse connaît actuellement un recul et ces produits subissent certaines critiques.

LE DIMETHYL-ETHER DE LA CHLORO-METHYL-BEBEERINE

Après ces généralités, pour comprendre l'intérêt actuel de la question des curares, nous nous proposons d'exposer, dans cette deuxième partie de ce travail, quelques effets physiologiques et cliniques d'un nouveau curarisant naturel : le *diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bebeerine* (1).

Nous avons exposé brièvement dans la première partie l'histoire des curares; nous avons vu que ce n'est qu'en 1935 que KING isola des racines de *Chondodendron tomentosum* la d-tubocurarine, principe actif d'un curare naturel, le « tubocurare ». Or, ce curare-en-tube, comme tous les curares de guerre, provient presque exclusivement des pays de l'Amazonie et de l'Orénoque, s'étendant jusqu'aux Andes et comprenant outre le nord-ouest du Brésil, le Pérou, l'Equateur, ainsi qu'une partie de la Colombie, du Venezuela et des Guyanes.

Leurs sources essentielles sont deux plantes : le *Chondodendron tomentosum* et le *Strychnos toxifera*.

Le produit curarisant que nous avons l'intention de décrire est extrait du *Pareira brava*, ou plus exactement de la variété *Chondodendron platyphyllum*, plante que l'on trouve dans la région qui s'étend de Rio-de-Janeiro jusqu'à Bahia, au nord de la capitale brésilienne. Nous voyons donc que la distribution géographique de cette plante n'est point celle de *Chondodendron tomentosum* et de *Strychnos toxifera*, d'où les Indiens

(1) Spécialisé sous le nom d'AUXOPÉRAN par les Laboratoires Roussel.

tirent les curares pour empoisonner leurs armes. Ces dernières plantes se trouvent à des centaines de kilomètres nord-ouest de la région où l'on trouve le *Pareira brava*.

Dans les récits des pionniers et des explorateurs des siècles passés, on trouve plusieurs descriptions de cette racine que les indigènes appellent « Abutua-Abutua »; mais ces documents ne font pas d'allusion à des poisons de guerre dont se seraient servis les Indiens de ces régions méridionales du Brésil. Ils utilisaient cependant les racines de *Pareira brava* (selon l'orthographe portugaise, il faudrait écrire *Parreira*), pour préparer des infusions anti-spasmodiques et fébrifuges.

L'inhospitalité de ces régions et la confusion quasi totale qui régnait dans la classification botanique de la flore de l'Amérique du Sud (on confondait souvent le *Chondodendron platyphyllum* avec le *Chondodendron tomentosum*) décourageaient pendant des années tous les essais d'exploration scientifique.

SCHOLTZ et FALTIS, au début du xx^e siècle, ont éclairé d'une première lumière la nature des composants chimiques du *Pareira brava*.

KING, reprenant leurs travaux en 1940, a donné toutes les précisions scientifiques sur les alcaloïdes découverts par SCHOLTZ : Chondrines, Isochondrines, Bebeerines, Cocclaurines, etc., etc.

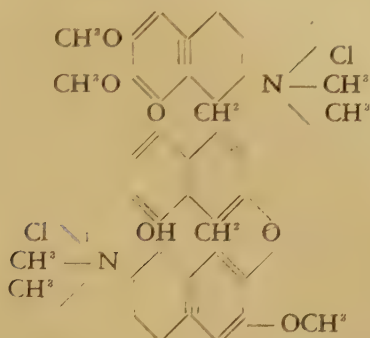
C'est pourtant au Brésilien SEBA que revient le mérite de les expérimenter en thérapeutique humaine.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Les alcaloïdes du *Pareira brava* à l'état naturel ne sont guère curarisants, sauf la béeérine qui possède une faible action myo-résolutive. Ce n'est qu'en méthylant cette dernière substance qu'on obtient un corps vraiment actif, doué de propriétés semblables à celles des tubocurares.

L'AUXOPÉРАН est préparé à partir de la béeérine qui, elle, est extraite de la racine de *Pareira*. On méthyle à la fois les fonctions phénoliques libres et on transforme les deux azotes tertiaires en des composés ammonium quaternaires.

Sa formule chimique est voisine de celle de la d-tubocurarine :



C'est une poudre blanche, parfaitement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Son point de fusion est à 285°.

PHARMACOLOGIE

Le curarisant qui fait l'objet de cette thèse est un dérivé de la bébéérine, alcaloïde très faiblement myo-résolutif, qui est extrait, avec d'autres substances, des racines de *Chondodendron platyphyllum*. Ce produit fut étudié successivement par BRAZIL, ensuite par DUTCHER, MARSH, CLARC et TUCKER. GLEY, reprenant cette étude, a démontré l'effet hautement curarisant par comparaison avec certains extraits naturels. Les travaux de ces auteurs ont permis de préciser les propriétés pharmacodynamiques du nouveau curarisant.

Les résultats de ces recherches ont prouvé que son action sur la musculature striée est puissante : sa dose « head drop », c'est-à-dire la quantité du produit actif qui provoque la suppression du tonus des muscles de la nuque et du cou du lapin, est de :

0,08 mg/kilo

tandis que pour la d-tubocurarine elle est de :

0,10 mg/kilo

D'autre part, la dose mortelle chez le même animal est de :

0,23 mg/kilo

avec l'AUXOPÉРАН, contre

0,28 mg/kilo

avec la d-tubocurarine.

D'autres expériences ont été faites à titre de comparaison avec l'INTOCOSTRIN :

Disparition des réflexes chez le lapin :

avec l'AUXOPÉРАН 12 min.

avec l'INTOCOSTRIN 9 min.

pour une dose identique : 0,375 mg de produit.

Arrêt respiratoire chez le lapin :

avec AUXOPÉРАН 37 min.

avec INTOCOSTRIN 34 min.

pour une dose identique : 0,575 mg de produit.

On a également examiné l'action antagoniste de la Prostigmine : par voie intramusculaire, on injecte 1 mg d'Auxopéран au pigeon. La paralysie survenue, on injecte 0,03 mg de Prostigmine — la disparition de la paralysie est très rapide.

ACTION SUR LES MUSCLES.

L'effet du diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébéérine sur la musculature striée suit l'ordre bien défini et intéresse successivement les muscles oculaires, les masticateurs, les muscles des membres supérieurs (en commençant par la racine des membres), puis des membres inférieurs (en débutant toujours par l'extrémité proximale), les muscles abdominaux, les muscles de la glotte, les intercostaux et finalement le diaphragme.

Cette paralysie débute dans les trente secondes après l'injection et atteint son maximum au bout de trois-quatre minutes.

La dose nécessaire pour atteindre un bon relâchement musculaire de l'abdomen et des membres est variable, selon le poids du sujet, selon son état; elle dépend aussi de la nature de l'anesthésique, de la nature et de la durée de l'opération et,

comme pour la plupart des médicaments, il faut prendre également en considération la susceptibilité individuelle du patient. Il appartient donc à l'anesthésiste d'adapter la dose du curarisant à chaque cas particulier (J. PENDER).

Cependant, on peut admettre que, pour l'Auxopéran, on débute ordinairement par une injection de 4 cm³ de la solution à 0,25 %.

Dans les interventions de durée moyenne — trente minutes environ — cette dose unique est la plupart du temps suffisante et donne un bon relâchement de la musculature abdominale tout en affectant peu les muscles respiratoires. L'hypotonie musculaire, qui se manifeste quelques minutes après l'injection par voie intraveineuse, se maintient à un degré satisfaisant pendant vingt-cinq à quarante minutes; en cas de longue intervention, il est recommandé de pratiquer une nouvelle injection vingt à vingt-cinq minutes après la première dose — sans attendre que la médication initiale ait épuisé son action. Cette deuxième injection — également de 4 cm³ (ou de 2 cm³ seulement) — peut être éventuellement suivie d'une seconde réinjection vingt à trente minutes plus tard.

Ceci n'a évidemment rien d'absolu et la valeur de ces indications ne saurait être que celle d'un schéma, le dosage du curare étant fonction de facteurs multiples.

Cependant, cette posologie moyenne de l'Auxopéran n'entraîne point l'inertie diaphragmatique. Si l'on veut obtenir un silence respiratoire total, par paralysie de tous les muscles respiratoires, y compris le diaphragme, il faut une dose sensiblement double, et parfois même plus, en raison de l'action plus étalée de l'Auxopéran (MADILHAC et Mme TOURNIER): Cette propriété donne une marge de sécurité plus grande que les produits habituels.

La restauration du tonus musculaire normal s'accomplit progressivement et dans l'ordre inverse de celui qui avait été noté au cours de la curarisation, c'est-à-dire que les muscles respiratoires et particulièrement le diaphragme seront les premiers à récupérer leur état habituel, tandis que l'hypotonie de la musculature de l'œil serait la dernière à disparaître.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

Sur le système nerveux central aucune action — soit stimulante, soit dépressive, soit narcotique — n'a pu être mise en évidence avec le nouveau curare. Si l'Auxopéran permet une heureuse réduction de la dose d'anesthésique, il est dépourvu, lui-même, de propriétés anesthésiantes ou narcotiques.

Le diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébéérine bloque les ganglions du système neuro-végétatif sans excitation préalable; il est dépourvu d'action sur les filets post-ganglionnaires.

Nous avons vu que de nombreux auteurs (LANDMASSER, COMROE, DRIPS, etc.) ont reproché aux curares naturels leurs effets histaminiques; on aurait même observé de véritables chocs histaminiques, dus à l'action histaminogène de ces produits : laryngospasme, chute de la tension artérielle, spasme bronchique, etc.

Cet inconvénient, rarissime avec les curares synthétiques, semble être écarté avec l'Auxopéran, les observations cliniques ayant démontré que son administration est dénuée de toute réaction histaminique.

ACTION SUR LE CŒUR ET LE SANG.

Le diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébéérine, à la dose thérapeutique, n'a aucune action sur le système circulatoire.

Si l'on observe des variations du pouls et de la tension artérielle, ceci est dû à l'acte opératoire lui-même; ces variations ne sont d'ailleurs pas plus accentuées que chez les autres opérés, non curarisés.

L'expérimentation sur animaux n'a pas montré d'action dépressive ni de modification du pouls (GREY et GREGORY); les observations cliniques amènent aux mêmes résultats (MADILHAC et Mme TOURNIER).

Ainsi, on peut utiliser l'Auxopéran chez les insuffisants cardiaques.

L'influence de ce curarisant sur la formule sanguine et sur les constantes du sang semble être nulle. Certains auteurs

avaient signalé une augmentation du saignement de la plaie opératoire avec les curares naturels (KERN). Dans la littérature, on trouve très peu d'indications sur l'action du curare sur le sang et le temps de saignement; d'autre part, en matière de saignement, il y a des variations individuelles rendant une évaluation rigoureuse très difficile.

ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF.

Pris par voie orale, l'Auxopéran n'exerce pratiquement aucune action. Injecté par voie intraveineuse (et intramusculaire), ce curarisant ne paraît pas avoir d'action sur le péristaltisme intestinal. L'administration systématique chez les opérés de Prostigmine est donc inutile.

L'Auxopéran possède pourtant un avantage considérable par rapport aux autres curares naturels — c'est qu'il *ne provoque pas d'hypersalivation*.

L'hypersécrétion salivaire, très fréquente avec la d-tubocurarine, en l'absence de tout mouvement de déglutition chez les anesthésiés, devient importante au cours de longues opérations chirurgicales et son accumulation nécessite une fréquente aspiration pharyngée. Même l'administration préalable d'atropine ne prévient pas cette hypersécrétion indésirable.

Or, un tel inconvénient ne semble point à redouter avec l'Auxopéran dont l'expérimentation clinique a démontré qu'il est dépourvu d'effets hypersécrétoires.

L'Auxopéran n'a pas d'action sur le foie.

ACTION SUR LES REINS. ELIMINATION.

Comme les autres curares, le diméthyl-éther de la chlorométhyl-bébéeérine s'élimine par voie rénale. On ne signale pourtant aucun retentissement sur les voies urinaires, même chez les malades néphrectomisés (MADILHAC). On n'observe guère de rétentions urinaires post-opératoires.

L'élimination est rapide, peut-être plus rapide que les autres curares naturels. On n'observe jamais de phénomènes d'accumulation.

Cette élimination après un délai relativement court (vingt-vingt-cinq minutes) serait-elle un inconvénient ? Il ne nous semble pas. Nous avons l'impression qu'il vaut mieux réinjecter le produit curarisant à plusieurs reprises, aussi souvent que nécessaire et, ainsi, être constamment maître de la situation, que de s'exposer à une curarisation dépassant l'intensité utile.

La dose initiale efficace est, comme nous avons vu, de l'ordre de 4 cm³ de la solution à 0,25 % ; elle permet d'obtenir un relâchement musculaire satisfaisant pendant vingt à trente minutes. Les doses de réinjection nécessaires pour obtenir le même effet, après ce délai, sont égales à la moitié de la dose initiale.

ACTION SUR LE SYSTÈME RESPIRATOIRE.

L'effet sur le centre respiratoire est nul ; si la curarisation entraîne des modifications profondes de la physiologie respiratoire, c'est avant tout par son action sur les muscles respiratoires. Selon la dose des toxiques, on observe soit une simple réduction des échanges gazeux, soit un silence de la respiration total — suivant le degré de la paralysie. C'est pourquoi le maintien d'un échange gazeux suffisant constitue le problème crucial au cours de toute curarisation (KERN).

Une réduction dangereuse de ces échanges respiratoires peut passer inaperçue chez un malade soumis à une double action : celle de l'anesthésique et celle du myo-résolutif. Si le malade reçoit une dose « suffisante » d'oxygène, il ne présente pas de cyanose, l'anoxie étant — tout au début du moins — relativement faible : mais l'élimination du CO² est absolument insuffisante. Cet état de choses peut — au cours de longues interventions — provoquer une situation grave, soit par un accident sur la table, soit par des complications post-opératoires.

Les appareils modernes dont disposent les anesthésistes nous donnent fort heureusement une garantie satisfaisante, grâce à la technique d'absorption du gaz carbonique, combinée à la respiration assistée.

Il est donc absolument nécessaire de disposer d'un appareil en bon état, ainsi que d'un nécessaire à inhalation — ceci est aussi valable pour l'Auxopéran que pour tout autre produit curarisant.

Mais les anesthésistes qui ont eu l'occasion d'employer le diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébéérine constatent à l'unanimité l'absence de toute hypersalivation et de toute hypersécrétion bronchique, si fréquentes et si gênantes avec les autres curares naturels.

POSOLOGIE — MODALITES D'ADMINISTRATION

L'Auxopéran n'est pas un anesthésique, mais associé au pentothal (ou éventuellement à d'autres anesthésiques) il contribue à donner une anesthésie de haute qualité, tout en permettant de réduire la dose du toxique. Les meilleures associations avec l'Auxopéran semblent être : le pentothal, le cyclopropane, le protoxyde d'azote. Ether : exceptionnellement; chloroforme : jamais (KERN).

En pratique, le choix de l'anesthésique dépend de très nombreux facteurs; l'anesthésiste peut toujours, excepté quelques règles intangibles, envisager telles modifications qui lui paraîtront motiver les exigences cliniques ou son expérience personnelle. Entre les mains d'un anesthésiste expérimenté, disposant d'un matériel moderne, l'Auxopéran est pratiquement sans danger, l'arrêt respiratoire par curarisation ne présentant en clinique aucune gravité; les doses de ce produit qui seraient susceptibles d'entraîner une intoxication réelle sont environ vingt fois plus importantes que la dose qui provoque l'arrêt respiratoire (F. COLE).

La posologie est variable et dépend de facteurs multiples, dont les principaux sont : la durée de l'opération; l'état et la susceptibilité du patient; son âge; l'anesthésique associé; la nature de l'intervention, etc., etc. Il semble donc malaisé de codifier l'usage d'une médication d'un comportement aussi variable que l'Auxopéran; il faut adapter la dose à chaque cas particulier (J. PENDER).

La meilleure méthode c'est d'injecter le myo-résolutif par doses fractionnées. On injecte une dose starter, qui est, dans les cas moyens, de 4 cm³ de la solution à 0,25 % ; lorsqu'on a obtenu l'effet désiré par cette première injection, on attend que le relâchement musculaire provoqué par le curarisant disparaisse (ou éventuellement faiblisse) ; c'est alors que l'on injecte une nouvelle dose — égale ou généralement plus faible que la première.

Cette dose de 4 cm³ est généralement suffisante pour provoquer une résolution musculaire sans toutefois entraîner une paralysie respiratoire. Si l'on désire une immobilisation du diaphragme, il faut administrer une dose deux à trois fois plus élevée.

L'élimination de l'Auxopéran se faisant assez rapidement, il convient de réinjecter ce produit vingt-vingt-cinq minutes après la dose initiale. Cependant, une dose unique de 4 cm³ est la plupart du temps suffisante dans les interventions de courte durée : trente à quarante minutes.

La dose maxima d'Auxopéran est à peu près impossible à indiquer. Ce produit s'élimine rapidement et en cas de besoin (intervention de longue durée) on peut administrer des doses très élevées en maintenant la curarisation par réinjections « à la demande », mais les doses de réinjection sont généralement de plus en plus petites au fur et à mesure que l'intervention progresse.

De toute façon, ce n'est pas la dose du produit curarisant qui doit être appréciée, mais celle de l'anesthésique. Il s'agit de réduire au maximum ce dernier, et pour y arriver on a le droit d'administrer des doses considérables de curare (KERN).

Après la première injection d'Auxopéran-pentothal, on surveille avec vigilance les progrès du relâchement musculaire et lorsque les masticateurs ont perdu leur tonus, on procède (sous contrôle d'un laryngoscope) à l'introduction d'une canule trachéale. Cette intubation systématique (ou éventuellement la possibilité de la réaliser immédiatement) est une des conditions *sine qua non* à l'emploi de l'Auxopéran, comme à celui de tout produit curarisant.

La préanarcose comporte généralement l'injection sous-cutanée, une demi-heure à une heure avant l'opération, d'un para-sympholytique (atropine, scopolamine) aux doses moyennes. L'injection de morphine n'est point indispensable; cependant, elle paraît extrêmement utile, surtout chez des sujets résistants. Il est bon d'administrer, la veille de l'intervention et le matin même, une dose moyenne de gardénal, ainsi qu'un anti-histaminique (Phénergan).

On peut *commencer l'anesthésie* par l'injection de pentothal et administrer ensuite l'Auxopéran; cependant, l'action de l'anesthésique étant plus rapide que celle du myo-résolutif, il est bon d'injecter le pentothal après le curare, lorsque ce dernier commencera à agir.

On peut résumer la succession des gestes ainsi (KERN) :

- injection de la dose initiale du curare;
- injection du pentothal (assez rapide pour éviter au malade la sensation désagréable que provoque la curarisation chez le sujet conscient);

- adaptation à la même aiguille d'un goutte à goutte avec un dispositif en Y dont un réservoir contient une solution de pentothal (par exemple 4 pour 1.000, soit 1 g dans 250 cm³ de sérum physiologique); l'autre réservoir contient du sérum glucosé isotonique, du sang citraté ou éventuellement du plasma, que l'on laisse couler à un rythme voulu. Il est inutile d'insister sur les avantages de ce goutte à goutte en cours de narcose et, pour les réinjections, à travers le tube en caoutchouc, de curare, l'administration de coramine, etc.;

- application de la respiration contrôlée jusqu'à la reprise de la respiration spontanée qui se rétablit généralement en peu de temps; respiration assistée intermittente à partir de ce moment;

- surveillance rigoureuse du malade anesthésié et curarisé; mise en route de la solution faible de pentothal; éventuellement réinjections du curare, etc.

L'oxygène est administré continuellement en circuit fermé; la pression manuelle sur le ballon de l'appareil se fait, de façon intermittente, en fin d'inspiration;

— après l'opération, une surveillance rigoureuse du malade.

Evidemment, on peut associer d'autres anesthésiques, comme le protoxyde d'azote (en mélange, 50 % de protoxyde et 50 % d'O²) ; mais le pentothal est continuellement administré en goutte à goutte à un rythme lent. Ceci permet, tout en réduisant la dose du barbiturique, de donner le protoxyde d'azote à une concentration faible, qui serait tout à fait insuffisante sans l'action renforçante du pentothal.

KNIGHT considère cette anesthésie au pentothal-protoxyde d'azote-oxygène-curare comme la meilleure actuellement connue ; nous y trouvons l'action hypnotique du pentothal associée à l'action analgésique du protoxyde et à l'action myo-résolutive du curare, ces trois actions complémentaires alliant un maximum d'efficacité à un minimum de toxicité.

Réveil. — Le réveil, chez les malades soumis à une narcose avec le concours du diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébérine, est calme et rapide. A la fin de l'intervention, la plupart des malades réagissent au pincement et ont récupéré leurs réflexes peu après.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

Gastro-entérostomie. Mme D..., cinquante-deux ans.

Prémédication :

— La veille de l'intervention :

Phénergan 50 mg

Gardénal 20 cg

— Le matin avant l'opération :

Phénergan 50 mg

Sédol

Atropine 1/2 mg

Anesthésique :

Pentothal 0,75 g

N₂O 50 %.

Curare :

AUXOPÉРАН, dose unique 5 cm³ = 12,5 mg.

Hypopnée; relâchement assez bon; intubation; vingt minutes après l'injection : respiration spontanée ample.

L'intervention ne nécessite pas de réinjection.

OBSERVATION N° 2.

Cholécystostomie. Mme C..., soixante-quinze ans.

Prémédication :

— La veille :

Phénergan : 0,05 g

Gardénal : 0,10 g

— Le matin :

Phénergan : 0,050 g

Atropine : 0,0005 g.

Anesthésique :

Pentothal : 0,75 g

N₂O : 50 %.

Curare : AUXOPÉРАН :

1° 3,5 cm³ : permet intubation facile; relâchement; hypopnée; à la quinzième minute, malade remue, donc :

2° à la quinzième minute 1,5 cm³ : relâchement et hypopnée;

3° quinze minutes plus tard, deuxième réinjection de 1 cm³ : relâchement et hypopnée.

Respiration ample à la fin de l'opération.

Dose totale : 15 milligrammes d'AUXOPÉРАН.

OBSERVATION N° 3.

Adénomectomie prostatique (MILLIN). M. G..., soixante ans — 57 kilos

Prémédication :

— La veille :

Gardénal : 20 cg

Phénergan : 25 mg

— Le matin :

Phénergan : 50 mg

Atropine : 1/2 mg.

Anesthésique :

Pentothal : 0,80 g.

Curare : AUXOPÉLAN :

1° 3 cm³ : bon relâchement;

2° 1,5 cm³ quarante minutes après.

OBSERVATION N° 4.

Gastrectomie. M. C..., cinquante-six ans — 54 kilos.

Prémédication :

— La veille :

Phénergan : 50 mg

Gardénal : 10 cg

— Le matin :

Phénergan : 50 mg

Atropine : 1/2 mg.

Anesthésique :

Pentothal : 1 g

C₃H₆ : 1 l 5

Ether : 20 cm³

Novocaïne : 2 ‰ — 0,60 g.

Curare :

1° INTOCOSTRIN 7 cm³ = 21 mg comme starter, ce qui, avec le pentothal, permet une intubation facile et donne un bon relâchement musculaire, avec dépression respiratoire (respiration assistée).

Vingt minutes avant la fin de l'intervention, quatre-vingt-dix minutes après l'INTOCOSTRIN :

2° Dose unique 3,5 cm³ = 8,75 mg d'AUXOPÉLAN, car le malade a quelques réflexes de défense.

AUXOPÉLAN 1/2 l. C₃H₆ + quelques bouffées d'éther donnent un relâchement jusqu'à la fin de l'intervention.

Dix minutes après la détubation, réapparition des réflexes.

Pas d'aspiration.

OBSERVATION N° 5.

Hystérectomie. Mme G..., quarante-sept ans — 59 kilos.

Prémédication :

— La veille :

Gardénal : 30 cg

Phénergan : 50 mg

— Le matin :

Phénergan : 50 mg

Atropine : 1/2 mg

Sédol.

Anesthésique :

Pentothal : 0,70 g

Ether : 10 cm³.

Curare :

1° INTOCOSTRIN : 5 cm³ = 15 mg avec pentothal, donne relâchement avec légère dépression respiratoire au début.

2° Quarante minutes plus tard, dose unique 2 cm³ = 5 mg. AUXO-PÉRAN : bon relâchement avec légère dépression respiratoire.

Vingt minutes plus tard (fin de l'intervention) respiration ample.

OBSERVATION N° 6.

Cholécystectomie. Mlle P..., cinquante et un ans — 69 kilos.

Prémédication :

— La veille :

Phénergan : 25 mg

Gardénal : 10 mg

— Le matin :

Phénergan : 50 mg

Atropine : 1/2 mg.

Anesthésique :

Pentothal : 0,60 g

N₂O

Novocaïne 2 % : 0,60 g.

Curare :

1° INTOCOSTRIN 4 1/2 cm³ : 13,5 mg; avec pentothal : relâchement musculaire assez faible;

2° vingt-cinq minutes après : AUXOPÉРАН 2 cm³ = 5 mg : bon relâchement musculaire et légère dépression respiratoire.

L'action s'est ajoutée à celle, décroissante, de l'Intocosttrin. A la fin de l'intervention — vingt-cinq minutes après la deuxième injection — respiration ample.

OBSERVATION N° 7.

Exploration et drainage du petit bassin pour rétention suppurée. Mme T..., vingt-cinq ans — 62 kilos.

Prémédication :

— La veille :

Phénergan : 50 mg

— Le matin :

Phénergan : 50 mg

Atropine : 1/4 mg.

Anesthésique :

Pentothal : 0,60 g.

Curare :

1° AUXOPÉРАН 4 cm³ = bon relâchement musculaire; point de dépression respiratoire;

2° le malade « pousse » quinze minutes après; donc réinjection de 2 cm³ d'AUXOPÉРАН — bon relâchement;

3° 1 cm³ d'AUXOPÉРАН quinze minutes après — bon relâchement jusqu'à la fin de l'intervention.

Vingt minutes plus tard, c'est la fin de l'opération.

Dix minutes après la fin : les réflexes commencent à réapparaître.

Dose totale d'AUXOPÉРАН : 7 cm³ = 17,5 mg.

OBSERVATION N° 8.

Salpingectomie pour avortement. Mme C..., trente-quatre ans.

Prémédication :

— La veille :

Phénergan — Gardénal

— Le matin :

Phénergan : 25 mg

Atropine : 1/2 mg.

Durée de l'opération : trente minutes.

Dose unique de : pentothal 0,50 g et d'AUXOPÉРАН : 3,5 cm³ donnent bon relâchement, suffisant jusqu'à la fin de l'opération.

Cinq minutes après, c'est-à-dire trente-cinq minutes après l'injection : réflexes de défense.

OBSERVATION N° 9.

Hystérectomie. Mme Ch..., trente-six ans.

Pentothal : 0,60 g. AUXOPÉРАН : 10 mg = 4 cm³

Durée de l'intervention : trente minutes; respiration déprimée; relâchement excellent et constant.

OBSERVATION N° 10.

Gastrectomie. M. T..., cinquante ans.

Pentothal : 1 g 20.

AUXOPÉРАН :

Première dose : 15 mg = 6 cm³ — intubation facile avec cette dose; très courte apnée, bon relâchement malgré légers mouvements des mains;

Deuxième injection : 5 mg = 2 cm³, à l'ouverture du péritoine;

Troisième injection : 5 mg = 2 cm³ à la fin de l'anastomose.

Pas de poussée vraie, mais viscères gênants. Pas d'aspiration.

OBSERVATION N° 11.

Tendon d'Achille. M. C..., quarante-trois ans.

Pentothal : 1 g.

AUXOPÉРАН : 3 amp. (= 15 mg).

Durée : quarante-cinq minutes.

Point de mucosités, malgré bronchite chronique.

OBSERVATION N° 12.

Hernie [inguinale. M. B..., cinquante-six ans, tension artérielle 20-13.

Pentothal 0,60 g. AUXOPÉРАН, dose unique 10 mg = 4 cm³.

Durée : trente minutes. Résultat bon.

OBSERVATION N° 13.

Gastro-entérostomie. M. O..., soixante-treize ans.

Pentothal : 0,90 g. AUXOPÉРАН : 10 mg = 4 cm³.

Dose suffisante pour toute la durée de l'intervention. Fermeture aisée.
Pas d'aspiration.

OBSERVATION N° 14.

Hernie crurale. M. S..., cinquante ans.

Pentothal : 0,70 g. Curare (AUXOPÉРАН) : 10 mg = 4 cm³.

Bon relâchement. Durée : trente minutes.

OBSERVATION N° 15.

Gastrectomie. M. C..., vingt-neuf ans.

Pentothal : 0,85 g

N₂O : 50 %.

Novocaïne 2 % : 0,20.

AUXOPÉРАН : 15 mg + 5 mg pour fermeture quatre-vingt-dix minutes après.

Intubation facile; relâchement bon; au milieu de l'intervention, quelques faibles mouvements mais pas de poussée (on ajoute 0,10 g de pentothal).

Durée de l'intervention : 1 h 45.

OBSERVATION N° 16.

Grossesse extra-utérine. Mme R..., vingt-trois ans.

Malade saignée à blanc.

Pentothal : 0,50 g.

AUXOPÉРАН : 4 cm³ = 10 mg + 2 cm³ = 5 mg.

Après la dose starter, diminution de l'amplitude respiratoire. Respiration assistée indispensable.

Quinze minutes avant la fin de l'intervention, on réinjecte 2 cm³ de curare.

OBSERVATION N° 17.

Hystérectomie. Mme B..., quarante-six ans.

Prémédication habituelle.

Pentothal : 0,70 g.

Curares :

1° AUXOPÉРАН : 15 mg = 6 cm³. Relâchement satisfaisant; intubation.

2° AUXOPÉРАН : 5 mg = 2 cm³, car la malade pousse après vingt minutes.

Cette réinjection donne un bon relâchement.

Vingt minutes après, quelques mouvements; on injecte alors une ampoule de 2 cm³ de FLAXEDIL (40 mg).

Jusqu'à la fin de l'intervention (1 h 15 au total) l'hypotonie musculaire est satisfaisante.

OBSERVATION N° 18.

Fermeture anus. Mme B..., cinquante-cinq ans — 73 kilos — Tension artérielle : 22.

Prémédication habituelle.

Pentothal : 0,70 g.

AUXOPÉРАН : 10 mg = 4 cm³ en une fois.

Arrêt respiratoire : une minute environ.

Respiration assistée : cinq minutes.

Durée de l'intervention : quatre-vingt-quinze minutes; quinze minutes avant la fin, quelques mouvements. Pas de réinjection du myo-résolutif.

Réveil sur la table d'opération.

OBSERVATION N° 19.

Col du fémur (clou). Mme B..., soixante-dix ans.

Pentothal : 1 gramme.

AUXOPÉРАН en trois fois :

1° dose starter : 7,5 mg;

2° trente minutes après : 5 mg;

3° trente-cinq minutes après la réinjection : 2,5 mg.

Durée de l'intervention : deux heures.

Malade très fragile.

OBSERVATION N° 20.

Hallux valgus. Mme Z..., trente-trois ans.

Pentothal : 0,60 g. AUXOPÉРАН : 10 mg = 4 cm³.

Durée : 1 h 15.

Economie du pentothal par rapport à d'autres interventions identiques.

OBSERVATION N° 21.

Néphrectomie. Mme B..., quarante-quatre ans — 60 kilos.

Etat général bon, malgré emphysème.

La veille : phénergan, gardénal.

Le matin de l'intervention : atropine 1/4 mg et morphine 1 cg.

Anesthésique :

Ether : 80 cg.

C₂H₆ : 4 l.

Curare :

AUXOPÉРАН, dose unique : 4 cm³ = 10 mg. Relâchement satisfaisant.

Réflexes à la fermeture.

OBSERVATION N° 22.

Arthrod. de la hanche. Mme G..., trente ans — 54 kilos.

Etat général médiocre; 47 kilos.

Durée de l'intervention : 2 h 20.

Prémédication :

— La veille :

Gardénal : 0,10 g

— Le matin :

Scopolamine : 3/10^e mg

Morphine : 1 cg.

Anesthésique :

Pentothal : 0,90 g au total.

C₂H₆.

Curare :

1° AUXOPÉРАН, dose initiale : 10 mg = 2 ampoules; avec 0,50 g de pentothal : intubation facile; relâchement musculaire bon; hypopnée au début (respiration assistée pendant cinq minutes); ensuite respiration spontanée.

2° Quarante minutes après l'injection de la dose starter, quelques mouvements; deuxième injection d'AUXOPÉРАН : une ampoule = 5 mg.
— Bon relâchement; pas d'hypopnée.

— A la cinquantième minute : injection de 0,10 g de pentothal.

— A la quatre-vingt-dixième minute : réinjection de 0,10 g de pentothal.

— A la deuxième heure : après l'injection de la dose de 0,20 g de pentothal et une ampoule = 5 mg d'AUXOPÉРАН, qui permettent un relâchement suffisant jusqu'à la fin de l'intervention, respiration normale et réapparition des réflexes cinq minutes après détubation.

OBSERVATION N° 23.

Genu valgus. M. G..., vingt-trois ans — 65 kilos.

Prémédication habituelle : atropine, gardénal.

Anesthésique :

Pentothal : 0,70 g.

C₆H₆.

Curare :

AUXOPÉРАН, dose initiale : 10 mg = 4 cm³.

Trente minutes après, réinjection de 5 mg = 2 cm³. Relâchement satisfaisant; durée de l'intervention : 1 h 25.

OBSERVATION N° 24.

Sigmoïdectomie (cancer). M. B..., soixante-quinze ans.¹

Mauvais état général; 48 kilos.

Durée de l'intervention : 2 h 20.

Prémédication :

Morphine : 1 cg

Scopolamine : 1/4 mg

4.560 R.P.

Anesthésique :

Pentothal : dose globale 0,35 g pour toute l'intervention.

Curare :

AUXOPÉРАН : 15 mg en tout.

Dose initiale : 0,10 g de pentothal et 10 mg d'AUXOPÉРАН donnent un bon relâchement et un silence abdominal remarquable; pas d'intubation. Respiration calme, suffisante — 15/minute. Tension : 10 1/2. Pouls : 88/minute.

A la trente-cinquième minute : légère poussée : réinjection de 0,10 g de pentothal et 5 mg d'AUXOPÉРАН = bon relâchement et légère hypopnée.

A la soixante-dixième minute, quatre-vingt-quinzième minute et à la fin de l'intervention, trois fois 0,05 g de pentothal. Tension à la fin : 10. Pouls : 120, ample, régulier.

Réveil : vingt minutes après. Pas d'aspiration.

OBSERVATION N° 25.

Fracture du coude. Mme M..., cinquante-deux ans — 60 kilos.

Prémédication :

Phénergan, sédol, scopolamine.

Anesthésique :

Pentothal, dose globale : 0,70 g.

C_8H_8 .

Curare :

AUXOPÉRAN : 10 mg, dose unique.

Pas d'intubation; pas d'aspiration.

Durée de l'intervention : 1 h 20.

Pentothal : 0,50 g et AUXOPÉRAN : 2 ampoules = 10 mg au début; hypopnée. Relâchement musculaire satisfaisant pendant toute la durée de l'intervention.

OBSERVATION N° 26.

Hallux valgus. Mme C..., quarante-cinq ans.

Prémédication :

Phénergan, Sédol.

Anesthésique :

Pentothal : 0,75 g

C_8H_8 .

Curare :

AUXOPÉRAN : 15 mg.

Durée de l'intervention : 1 h 15.

Dose starter. — Pentothal : 0,50 g — AUXOPÉRAN : 2 ampoules = 10 mg = hypopnée; quarante minutes après, quelques mouvements : réinjection de 0,25 g de pentothal et 5 mg d'AUXOPÉRAN, donnent hypopnée; relâchement bon.

Réveil : cinq minutes après la fin de l'intervention.

OBSERVATION N° 27.

Hernie inguinale bilatérale. M. S..., trente-six ans — 71 kilos.

Anesthésique :

Pentothal : 0,70 g.

Curare :

AUXOPÉРАН : 15 mg (en deux fois).

Bon relâchement après la première injection de 0,50 g de pentothal et 10 mg d'AUXOPÉРАН qui suffit pendant trente minutes.

A la trentième minute : réinjection de 0,20 g de pentothal et 5 mg d'AUXOPÉРАН.

Durée de l'intervention : cinquante minutes.

OBSERVATION N° 28.

Appendicectomie. Enfant D..., cinq ans.

Anesthésique :

N₂O.

Pentothal : 0,10 g.

Curare :

AUXOPÉРАН : une ampoule = 5 mg.

Durée de l'intervention : vingt minutes.

Excellent relâchement; dose anesthésique minime.

OBSERVATION N° 29.

Transplantation tendineuse. M. L..., vingt-six ans — 75 kilos.

Pentothal : 1 gramme.

AUXOPÉРАН : 20 mg en deux fois.

Durée de l'intervention : 1 h 30.

Relâchement satisfaisant.

OBSERVATION N° 30.

Op. plastique du coude. M. D..., vingt ans — 69 kilos.

Prémédication :

— La veille :

Phénergan : 50 mg

Gardénal : 20 cg

— Le matin de l'intervention :

Dolosal

4.560 R.P. (75 mg).

Anesthésique :

Pentothal : 0,60 g en tout.

C_3H_6 .

Curare :

AUXOPÉРАН : 15 mg en tout. Pas d'intubation.

Durée de l'intervention : 2 h 25.

Dose starter : pentothal : 0,20 g; pas de curare au début. A la vingtcinquième minute, quelques mouvements; on réinjecte 0,10 g de pentothal et 10 mg d'AUXOPÉРАН, qui donnent un relâchement suffisant (et une légère hypopnée de trois minutes).

A la cinquante-cinquième minute, réinjection de 0,10 g de pentothal; C_3H_6 .

A la quatre-vingt-dixième minute, quelques mouvements; on réinjecte 0,10 g de pentothal et 5 mg d'AUXOPÉРАН : légère hypopnée, respiration assistée inutile.

A la fin de l'intervention : une dernière dose de 0,10 g de pentothal.

Réveil sur la table d'opération. Pas d'aspiration.

OBSERVATION N° 31.

Grefte vertébrale pour fracture. M. F..., vingt-six ans — 62 kilos.

Prémédication :

Gartlénal, phénergan.

Anesthésique :

Pentothal : 0,40 g en deux fois.

C_3H_6 .

Curare :

1° AUXOPÉРАН : 10 mg avec 0,20 g de pentothal, permet une intubation assez facile; cette dose suffit pendant trente minutes; légère hypopnée pendant deux-trois minutes, ensuite respiration suffisante.

2° A la trentième minute : réinjection de 2 1/2 mg d'AUXOPÉРАН (= 1/2 ampoule) et de 0,20 g de pentothal.

Durée de l'intervention : 1 h 20.

Réveil calme cinq minutes après détubation. Pas d'aspiration.

OBSERVATION N° 32.

Hernie crurale. M. A..., quarante-deux ans — 68 kilos.

Anesthésique :

Pentothal : 0,80 g.

Curare :

AUXOPÉLAN : 10 mg.

Légère hypopnée au début (trois minutes environ) ; pas d'intubation ; relâchement musculaire satisfaisant.

Durée de l'intervention : trente-cinq minutes.

COMMENTAIRES SUR LES OBSERVATIONS CLINIQUES

L'expérimentation clinique que nous avons rapportée dans cette thèse porte sur un total de 32 malades (1).

Afin de ne pas alourdir inutilement ces textes, les données de nos observations sont réduites aux informations strictement indispensables à l'établissement d'un jugement d'ordre thérapeutique.

NATURE DES INTERVENTIONS PRATIQUÉES

a) Chirurgie abdominale :

gastrectomies	5
voies biliaires	2
hernies	4
diverses	4
	= 15

b) Chirurgie gynécologique :

hystérectomies	3
grossesses ectopiques	1
diverses	1
	= 5

c) Chirurgie urinaire :

prostatectomies (Millin)	1
néphrectomie	1
	= 2

d) Chirurgie osseuse 10

32

(1) Au moment de mettre sous presse, notre série d'observations s'élève à 57; nos constatations antérieures se trouvent confirmées.

Les doses utilisées varient de 3,5 cm³, c'est-à-dire 8,75 mg, à 10 cm³ = 25 mg. 1 cm³ de solution à 0,25 % correspond à 2,5 mg de chlorhydrate de diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébéérine.

La dose initiale moyenne est de 10 mg = 4 cm³ de la solution.

La veille au soir, les malades reçoivent une prémédication du type phénergan-gardénal; le matin de l'intervention, celle-ci est complétée par une dose moyenne de phénergan + atropine (1/4 à 1/2 mg) que l'on fait suivre éventuellement de 10-20 cg de gardénal.

Comme anesthésique stater, seul le pentothal fut employé : la dose initiale est de 0,50 g environ.

La diminution du tonus musculaire commence trente secondes à une minute après l'injection de la dose initiale efficace d'Auxopéran (c'est-à-dire 10 mg du produit ou 4 cm³ de la solution).

La durée d'action de cette dose initiale étant de vingt-trente minutes, cela prouve que l'élimination du produit est un peu plus rapide que celle des autres curares naturels. Lorsque la curarisation est maintenue avec l'Auxopéran, par réinjections d'une dose deux fois plus faible que la dose précédente (toutes les vingt minutes environ), l'effet myo-résolutif de ce produit semble être identique aux autres curares. Il permet de pratiquer une narcose d'excellente qualité avec des doses insignifiantes d'anesthésique.

On a pu utiliser l'Auxopéran chez les vieillards, les sujets en état général déficient, des hypertendus, des shockés — sans avoir d'incidents à signaler.

Il n'a jamais été constaté de sialorrhée, même avec l'éther associé (observation n° 5), ce qui est très fréquent avec les autres curares seraient-ils précédés par une bonne atropinisation.

AVANTAGES CONSTATÉS AU COURS DE CES OBSERVATIONS

- 1° Absence d'hypersécrétions bronchiques et salivaires.
- 2° Diminution faible de l'amplitude respiratoire.

3° Retour rapide des réflexes et de la respiration ample après l'intervention.

4° Élimination rapide; réveil calme.

Ce qui permet de ramener tout de suite le malade dans son lit sans danger.

La respiration assistée, souvent indispensable après la dernière injection d'un myo-résolutif moins vite éliminé, n'est guère nécessaire ici. Le danger de curarisation dépassant l'intensité utile est, avec l'Auxopéran, minime.

Il convient de signaler un seul arrêt respiratoire (observation n° 18) avec une dose initiale moyenne de 4 cm³ — survenu chez une malade fragile. La respiration est redevenue suffisante au bout de cinq minutes.

Dans quelques cas, on constate une certaine ampleur des mouvements respiratoires susceptibles de gêner le chirurgien, sans qu'il y ait une « poussée » vraie, la paroi restant pourtant relâchée.

Les modifications du pouls et de la tension artérielle sont sans grande importance.

Dans les interventions courtes, ne dépassant pas trente-quarante minutes, il est inutile de réinjecter le curare, la dose initiale de 10 mg s'avérant suffisante. Dans les opérations de longue durée, il faut réinjecter le produit toutes les vingt-trente minutes pour avoir un relâchement musculaire satisfaisant.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes proposé, dans ce travail, de présenter les principales propriétés physiologiques et thérapeutiques d'une nouvelle substance curarisante :

le diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébéérine.

C'est un dérivé de la bébéérine, alcaloïde extrait d'une plante sud-américaine, le *Chondodendron platyphyllum*.

Cette plante, contrairement aux Strychnés et au *Chondodendron tomentosum*, sources fondamentales des curares naturels, dits « curares de guerre », se trouve en abondance dans certaines régions du Brésil, notamment entre Rio-de-Janeiro et Bahia.

A côté d'un alcaloïde dépourvu d'action sur les muscles striés, on isole de la racine du *Chondodendron platyphyllum* une substance faiblement curarisante, la bébéérine. Transformée en son dérivé méthylé, dont on prépare le diméthyl-éther, celui-ci donne un corps chimique doué de propriétés myo-résolutives remarquables.

Sa formule chimique l'apparente étroitement à la d-tubocurarine.

Les expériences, ainsi que les essais cliniques, ont montré que ce nouveau curare se comporte comme un curarisant vrai, bien toléré, donnant un excellent relâchement musculaire permettant une réduction sensible de l'anesthésique.

Ce produit, spécialisé sous le nom d'AUXOPÉRAN, est présenté en solution isotonique de 0,25 %. Une ampoule de 2 cm³ contient donc 5 mg de produit actif.

La dose initiale, utilisée en cours d'interventions chirurgicales de moyenne durée, est de 4 cm³ = 10 mg.

Cette dose, associée à un anesthésique starter (pentothal), donne un relâchement musculaire suffisant pendant vingt-cinq-quarante minutes.

L'étude pharmacodynamique montre, et la clinique confirme, que ce produit, contrairement aux autres curares naturels, est dépourvu d'effets hypersécrétoires. Son action est dénuée d'effets histaminiques.

Son activité sur le système nerveux central, sur le système circulatoire, sur le tube digestif et le foie est pratiquement nulle.

La dose moyenne injectée d'emblée qui provoque une hypotonie musculaire satisfaisante affecte rarement le diaphragme; pour paralyser ce dernier muscle respiratoire, il faut une dose au moins deux fois supérieure.

Ceci, avec son élimination rapide, donne à l'AUXOPÉRAN une marge de sécurité plus étendue que celle des autres curares.

Bien qu'éliminé essentiellement par les reins, il n'affecte pas les voies urinaires et peut être utilisé chez les sujets présentant un rein pathologique.

On a pu utiliser le diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébéeérine chez l'enfant, chez des vieillards (observations n^{os} 2 et 24), des sujets en état général déficient (observations n^{os} 18, 19, 24), des shockés (observation n^o 16), sans avoir d'incidents à signaler.

Un seul arrêt respiratoire avec la dose habituelle, chez un malade fragile (observation n^o 18); mais la respiration est redevenue satisfaisante au bout de cinq minutes.

En résumé, nous avons constaté qu'à des doses sensiblement égales, le nouveau curarisant donne un relâchement musculaire équivalent à celui provoqué par les autres curares naturels, mais il présente en outre des avantages par rapport à ceux-ci.

Le diméthyl-éther de la chloro-méthyl-bébéeérine mérite de trouver place parmi les curarisants employés actuellement en thérapeutique.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
HAZARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BAHUET (R.). — Méthodes modernes d'anesthésie. (*Journées Médicales de Bordeaux*, 26-28 octobre 1950; in : *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 128^e année, numéro spécial.)
- BENDA. — Le curare. (*Recueil Sem. des Hôp. Paris*, 2 septembre 1948.)
- BOVET et collaborateurs. — (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 223, 597, 1946.)
- (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 7 juillet et 17 novembre 1947.)
- BOVET (D.), DEPIERRE (F.) et LESTRANGE (Y. DE). — Propriétés curarisantes des éthers phénoliques à fonction ammonium quaternaire. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1947, 225, 74.)
- BOVET (D.), COURVOISIER (S.), DUCROT (R.) et HORCLOIS (R.). — Recherches sur les poisons curarisants de synthèse. (*Arch. Int. Pharmac.*, 1949, LXXX, n^{os} 2-3.)
- CAMPOS (J.-S.) et BRAZIL (O.-V.). — Curare sobre o emprego de dimethyl-eter da metil beerina em clinica. (*Bol. Inst. Vital-Brazil*, 97, 5, 3, 97, 1945.)
- CHAUVET (J.-M.-R.). — Nouveau curarisant de synthèse. (*Thèse Doctorat Médecine*, 1951, n^o 843.)
- CHEYMOL. — Curares naturels et curares de synthèse. Masson, Paris, 1949.
- Council on Pharmacy and Chemistry. — New and non-official remedies — Intocostrin. (*J. A. M. A.*, 129 : 7, 13, p. 517.)
- COLE. — (*Anesthesiology*, janvier 1945, mars 1946.)
- COLLIER (H.-O.). — Pharmacology of D-OO-Dimethyl Tubocurarine iodide in relation to its clinical use. (*British Med. Journal*, t. I, 1950, p. 1294.)

- COMROE (J.-H.). — (*Anesthesiology*, 7 mai 1946.)
- COMROE et DRIPPS. — The histamine like action of curare. (*Anesthesiology*, 1946, 7 : 260.)
- DAVID. MARSH. CLARK. SLEETH (K.) et ELDOUB TUCKER. — The curariform activity of d-N-methyl-Isochondodendrine and d-O-methyl-N-methyl chondodendrine. (*The J. of Exper. and Pharm. Therapeutic*, t. 93, 1, p. 109, 1948.)
- FALTIS (Frantz). — Les alcaloïdes extraits de la racine de *Pareira*. (*Monatshefte Chem.*, 33, p. 873, 1912.)
- GREY et GREGORY. — (*Anesthesia*, juin 1948.)
- GRIFFITH et JOHNSON. — (*Canada M. A. J.*, février 1944 et mars 1945.)
- HAZARD (R.), CHEYMOL (J.), CARBRIER (P.), CORTEGGIANI (E.), NICOLAS (F.). — Le di-iodoéthylate de NN'bi (pipéridyléthyl)-pipérazine ou 336 HC, nouveau traitement de synthèse. (*Thérapie*, 5, 3, p. 129-133, 1950.)
- HAZARD (D.), CHEYMOL (J.) et collaborateurs. — Activité curarisante d'ammoniums quaternaires dérivés de nouvelles tétramines. (*Arch. Pharmac. Thér.*, 84 : 2-3, p. 237-256, 1950.)
- HUC et BRISARD. — Le curare. (*Le Scalpel, Journal Belge des Sciences Médicales*, n° 16, 21 avril 1951.)
- GRIFFITH. — Curare in anesthesia. (*J. A. M. A.*, 17 mars 1945, 127 : 642.)
- Curare as an aid to the anesthetist. (*Lancet*, 24 juillet 1945, 2, 7, 4.)
- GRIFFITH et JOHNSON. — The use of curare in general anesthesia. (*Anesthesiology*, 3 : 418, juillet 1942.)
- KERN (E.). — Le curare en anesthésie. Masson, Paris, 1950.
- KING (H.). — (*Chem. Soc.*, 1940, p. 737.)
- KRUKOFF et SMITH. — (*Bull. Torrey Bot. Club*, 64, 401, 1937.)
- LAPICQUE (M. et L.). — (*C. R. Soc. Biol.*, 1910, t. 68, p. 1007.)
- LAPICQUE (L.). — (*Bulletin de l'Acad. de Méd.*, 1946, p. 138.)
- Du curare comme agent thérapeutique. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1946, p. 480.)
- LAPICQUE. — Le curare. (*Semaine des Hôp. Paris*, 1948.)

- LIMA et SILVA. — Estudos sobre o curare. Rio-de-Janeiro, 1935.
- LUCO (J.-V.) et MESA (J.). — Curare et le système nerveux autonome. (*Ciencia*, 2, septembre 1941.)
- MAUTNER (H.) et LUISADA (A.). — (*Jour. Pharm. and Exp. Méd. Thér.*, 72, 386, 1941.)
- MAROGER (M.). — Rôle du curare et des curarisants dans l'anesthésiologie moderne. (*Bull. et Mém. de la Société des Chirurgiens de Paris*, t. XL, n° 8 et 9, 1950, p. 228.)
- MAC INTYRE. — Curare, Its history, nature and clinical uses. The University of Chicago Press, 1947.
- MAC INTYRE et KING. — (*Sciencia*, 97, 69, 1947.)
- MERLE D'AUBIGNÉ (R.) et KERN (E.). — La résolution musculaire par le curare. Note d'après 100 observations. (*Mém. Acad. Chir. Paris*, 74, p. 219-221, mars 1948.)
- Les principaux problèmes d'anesthésie et de réanimation en chirurgie respiratoire. (*Sem. des Hôp.*, 24, 10 juin 1948.)
- PARIS (R.). — Le curare : historique et origine botanique. (*Annales Pharmaceutiques Franç.*, t. VII, n° 5, mai 1949.)
- SCHLESINGER. — Recent advances in the use of curare in clinical practice. (*Bull. of New-York Acad. Med.*, octobre 1946, 22 : 520.)
- SEBA (R.-A.). — (*Revista Brasil Med.*, VI, 522, 1949.)
- SEBA (E.), CAMPOS. — Curare : Obtençãoe farmacologia do dimethyleter da metil bebeerina. (*Bol. Inst. Vital-Brazil*, 5, 3, 79, 1945.)
- SMITH, BROWN, HUGH, TOMAS, JAMES et GOODMAN. — The lack of cerebral effects of d-tubocurarine. (*Anesthesiology*, 1947, 8 : 1.)
- VITAL-BRAZIL (Oswaldo). — (*Boletin do Instituto Vital-Brazil*, décembre 1947.)
- VULPIAN. — Observations physiologiques faites sur des animaux empoisonnés par le curare et soumis à la respiration artificielle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1859.)
- WINTER (C.-A.) et LEHMAN (J.-T.). — Etude sur les curarisants de synthèse. (*Pharmacol. and Exper. Therap.*, 100, 4, 1950.)

